

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-5-8

**Цитирование:** Румянцев А.А. Отсутствие гуморального иммунитета после вакцинации против SARS-CoV-2 на фоне проведения иммунотерапии и таргетной терапии по поводу диссеминированного рака яичников: клинический случай и обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (1), 5–8

## ОТСУТСТВИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ SARS-COV-2 НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Румянцев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме:** Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России), комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала первой зарегистрированной в России и в мире вакциной против данного возбудителя. Эффективность и безопасность применения препарата Гам-КОВИД-Вак у онкологических пациентов неизвестна. Мы публикуем описание клинического случая отсутствия поствакцинального иммунитета после применения препарата Гам-КОВИД-Вак у онкологической пациентки, получающей таргетную и иммунотерапию в качестве поддерживающей терапии по поводу диссеминированного рака яичников, и приводим его обсуждение в рамках имеющейся доказательной базы об эффективности применения других анти-SARS-CoV-2 вакцин у онкологических пациентов.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, Спутник V, вакцинация, рак яичников, иммунотерапия, таргетная терапия

### ВВЕДЕНИЕ

Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России), комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала первой зарегистрированной в России и в мире вакциной против данного возбудителя. Одобрение препарата было проведено в соответствии со специально разработанной процедурой регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций и основана на результатах исследования I/II фазы, продемонстрировавшего высокие показатели сероконверсии у здоровых добровольцев, получивших, по крайней мере, 1 дозу указанной вакцины [1]. В последующем, эффективность и безопасность препарата были подтверждены в ходе клинического исследования III фазы, опубликованного в журнале *The Lancet* в 2021 году. В то же время эффективность и безопасность применения препарата Гам-КОВИД-Вак у онкологических пациентов неизвестна. Мы публикуем описание клинического случая отсутствия поствакцинального гуморального иммунитета после применения препарата Гам-КОВИД-Вак у онкологической пациентки, получающей таргетную и иммунотерапию в качестве поддерживающей терапии по поводу диссеминированного рака яичников.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 68 лет, без значимой сопутствующей патологии, прошла обследование в сентябре 2019 года в связи с появлением жалоб на снижение массы тела, чувство увеличения живота в объеме и одышку. Выявлен диссеминированный рак яичников, канцероматоз брюшины и левосторонний гидроторакс, повышение концентрации СА-125 до 1850 Ед/мл, концентрация опухолевых маркеров, характерных для опухолей желудочно-кишечного тракта (РЭА, СА19-9) — в пределах референсных значений. По данным дополнительных методов обследования (маммография, колоноскопия, гастроскопия) данных за экстраовариальный первичный опухолевый очаг не получено. Цитологически и иммуноцитохимически верифицирован диагноз серозной аденокарциномы яичников (позитивная экспрессия опухолевыми клетками CK7, СА-125, BerEP4, WT1 и CK20, отсутствие экспрессии РЭА). Опухолевый процесс был признан первично нерезектабельным, и с 23 сентября 2019 года по 05 ноября 2019 года пациентке было проведено 3 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> день 1+карбоплатин AUC6 день 1 — курсы каждые 21 день с частичной регрессией опухолевого процесса по данным компьютерной томографии (КТ) и снижением концентрации СА-125 до 120 Ед/мл.

## Клиническое наблюдение

Пациентка приняла решение о дальнейшем лечении за пределами Российской Федерации, и 28 ноября 2019 года ей была выполнена интервальная оптимальная циторедукция в объеме лапаротомии, экстирпации матки с придатками, тазовой перитонэктомии, деперитонизации левого купола диафрагмы, оментэктомии, тазовой и парааортальной лимфодиссекции. В соответствии с данными протокола операции, остаточная опухоль была представлена мелкими (до 1 мм) очагами опухолевого роста по серозной оболочке тонкой кишки. В послеоперационном периоде проведено еще 3 курса химиотерапии по прежней схеме, а с пятого курса в состав режима лечения был включен бевацизумаб.

Дополнительно пациентке было выполнено молекулярное профилирование опухоли (Foundation One), по результатам которого не было выявлено мутаций в генах *BRCA1/2* или других генах гомологичной рекомбинации, но зафиксировано наличие высокого уровня мутационной нагрузки (tumor mutational burden) — 21 мутация/Мб. Вследствие данной находки лечащим врачом пациентки было принято решение о включении в состав поддерживающей терапии пембролизумаба 200 мг в/в капельно каждый 21 день и олапариба 300 мг 2 раза в сутки в режиме непрерывного приема (лекарственная форма — таблетки). Таким образом, с апреля 2020 года по настоящее время пациентка находится в процессе поддерживающей терапии бевацизумабом 15 мг/кг в сочетании с указанной комбинацией препаратов и в течение последнего года получает терапию на территории Российской Федерации. По данным контрольного обследования от апреля 2021 года пациентка без признаков болезни, концентрация СА-125 от 30 мая 2021 — 12 Ед/мл.

В связи с пандемией COVID-19 пациентка приняла решение о прохождении рекомендованной вакцинации от возбудителя заболевания, для проведения которой была выбрана вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России), комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Пациентка была осмотрена врачом-терапевтом, противопоказаний к проведению вакцинации не выявлено, и 03 апреля 2021 пациентке выполнено первое введение вышеуказанной вакцины (компонент I, 0,5 мл подкожно), которое она перенесла без каких-либо поствакцинальных осложнений. 25 апреля 2021 произведено повторное введение препарата (компонент II, 0,5 мл подкожно), которое она также перенесла без осложнений.

С целью оценки выраженности специфического гуморального иммунитета была проведена оценка уровня анти-SARS-CoV-2 антител в плазме крови. Определение было проведено с помощью валидированной методики, методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на тест-системе Access SARS-CoV-2 (Beckman Coulter). Были получены следующие результаты:

- От 31.05.2021: уровень анти-SARS-CoV-2 IgG к RBD (S1) — индекс S/CO 0,35 (референсные значения <0,8 соответствуют отсутствию антител);

- От 31.05.2021: уровень анти-SARS-CoV-2 IgM к RBD (S1) — индекс S/CO 0,1 (референсные значения <0,8 соответствуют отсутствию антител);

Таким образом, у неиммунокомпроментированной пациентки, получающей иммунотерапию и таргетную терапию по поводу диссеминированного рака яичников, было выявлено отсутствие значимого наличия антител в плазме крови, что может свидетельствовать об отсутствии поствакцинального гуморального иммунитета после применения вакцины Гам-КОВИД-Вак.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, оказала серьезное влияние на все аспекты жизни общества и, в особенности, на лечение пациентов с хроническими заболеваниями. Многие исследователи сообщили о повышенных рисках смерти среди онкологических больных на фоне новой коронавирусной инфекции: например, в мета-анализе 2019 года, включившем 52 исследования (n=18650), показатель смертности среди онкологических пациентов с COVID-19 достиг 25,6% [2]. Помимо этого, нам еще только предстоит узнать, какое влияние на онкологических больных оказали повышенная нагрузка на систему здравоохранения, перераспределение ресурсов и последовавшее за этим снижение доступности медицинской помощи.

В соответствии с результатам исследования III фазы, опубликованными в The Lancet в 2021 году Logunov D. и соавторами, частота успешного формирования гуморального иммунитета среди пациентов, получивших запланированные введения вакцины Гам-КОВИД-Вак, составила 98,25% (336 пациентов из 342, включенных в анализ концентрации антител в плазме крови) со средним геометрическим титром антител 8996 (95% ДИ 7610–10635, [3]). Несмотря на некоторые методологические нюансы проведения исследования, обсуждаемые в медицинской литературе [4], эти данные демонстрируют, что практически у всех пациентов, получивших обе дозы вакцины Гам-КОВИД-Вак отмечается успешное формирование иммунитета [3]. В то же время отметим, что на сегодняшний день отсутствуют доказательства прямой корреляции концентрации антител и протективного эффекта вакцин против SARS-CoV-2.

Эффективность вышеуказанной вакцины у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающими различные виды системной терапии, неизвестна, соответствующие исследования не проводились. В то же время, данные, полученные в ходе проведения регистрационных и пострегистрационных исследования других анти-SARS-CoV-2 вакцин, свидетельствуют о рисках сниженного иммунного ответа у онкологических пациентов на фоне проведения противоопухолевой терапии. Monin L. и соавторы в своем проспективном исследовании оценили эффективность вакцины на основе мРНК BNT162b2 (Pfizer — BioNTech) у онкологических больных (n=151) по сравнению

со здоровыми добровольцами ( $n=54$ ). Исследователями было выявлено, что после введения первой дозы вакцины BNT162b2 у пациентов с солидными новообразованиями, злокачественными новообразованиями крови и у здоровых добровольцев анти-S IgG антитела были выявлены у 38% (95% ДИ 26–51%), 18% (10–32%) и 94% (81–98%) пациентов. При этом после введения второй дозы вакцины соответствующие показатели составили 100% (76–100%), 60% (23–88%) и 95% (65–95%), что свидетельствует об отсутствии значимого снижения эффективности вакцинации у пациентов с солидными опухолями по сравнению со здоровыми добровольцами с точки зрения формирования антитело-зависимого иммунитета [5]. К сожалению, авторы вышеуказанного исследования не провели анализ эффективности вакцинации в зависимости от вида противоопухолевой терапии и давности её проведения.

Исходя из механизма действия иммунотерапевтических препаратов, предполагается, что на фоне их применения можно ожидать усиленного иммунного ответа после применения вакцины, если пациенты получают их вне контекста одновременного применения химиотерапевтических агентов или иных препаратов с возможными иммуносупрессивными эффектами [6]. В исследовании Massarweh A. и соавторов ( $n=180$ ), проведение иммуно-терапии не оказывало достоверного влияния на эффективность вакцинации с точки зрения концентрации IgG антител против SARS-CoV-2. В целом, в данной работе у 90% больных, получающих противоопухолевую терапию, было отмечено формирование адекватного иммунного ответа после проведения вакцинации препаратом BNT162b2. В то же время уровни антител у онкологических пациентов

были значимо ниже по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом в многофакторном анализе только одновременное проведение химиотерапии в сочетании с иммунотерапией было достоверно ассоциировано со снижением титров антител после вакцинации [7].

Другим важным аспектом данного наблюдения является отсутствие значимых поствакцинальных осложнений после введения первой или второй доз вакцины Гам-КОВИД-Вак — проведение активной противоопухолевой терапии, в т. ч. иммунотерапии не привело к развитию каких-либо нежелательных явлений, которые могут быть ассоциированы с применением вакцин, что подчеркивает благоприятный профиль безопасности указанного препарата для дальнейшего анализа эффективности и безопасности вакцин против SARS-CoV-2 у онкологических пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этот клинический случай иллюстрирует вероятность отсутствия поствакцинального гуморального иммунитета от SARS-CoV-2 на фоне проведения иммунотерапии и таргетной терапии у пациентки в полной ремиссии после ранее проведенного комбинированного лечения по поводу распространенного рака яичников. Несмотря на то, что достоверно установить причинно-следственную связь между проводимой терапией и наблюдаемым нулевым титром антител после вакцинации не представляется возможным, мы считаем важным привлечение внимания к данной проблеме и продолжение сбора данных для дальнейшего анализа.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Алексей А. Румянцев**, к. м. н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-5-8

**For citation:** Rumyantsev A. A. Negative results of humoral immunity after anti-SARS-CoV-2 vaccination in patient with advanced ovarian cancer treated with maintenance immunotherapy and targeted therapy: a clinical case and a literature review. *Malignant Tumors*. 2021; 11 (1), 5–8 (In Russ.)

## NEGATIVE RESULTS OF HUMORAL IMMUNITY AFTER ANTI-SARS-COV-2 VACCINATION IN PATIENT WITH ADVANCED OVARIAN CANCER TREATED WITH MAINTENANCE IMMUNOTHERAPY AND TARGETED THERAPY: A CLINICAL CASE AND A LITERATURE REVIEW

A. A. Rumyantsev

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

## Клиническое наблюдение

**Abstract:** Gam-COVID-Vac (Sputnik V, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health of Russian Federation) is an adenovirus viral vector vaccine for COVID-19 which became the very first vaccine against SARS-CoV-2 registered in Russia and worldwide. The vaccine efficacy and safety in cancer patients is unknown. We present a clinical case of the absence of post-vaccination immunity after the use of Gam-COVID-Vac in a patient with advanced ovarian cancer treated with maintenance targeted and immunotherapy and discuss it in the light of the available evidence base on the effectiveness of other anti-SARS CoV-2 vaccines in cancer patients.

**Key words:** Sputnik V, vaccination, ovarian cancer, immunotherapy, targeted therapy

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksey A. Rumyantsev, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020;396 (10 255):887–897. doi:10.1016 / S0140–6736 (20) 31 866–3
2. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, McNally R, Romano M, Leone M, et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer*. 2020;139:43–50. doi:10.1016 / j. ejca. 2020.08.011
3. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021;397 (10 275):671–681. doi:10.1016 / S0140–6736 (21) 00 234–8
4. Bucci EM, Berkhof J, Gillibert A, Gopalakrishna G, Calogero RA, Bouter LM, et al. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397 (10 288):1881–1883. doi:10.1016 / S0140–6736 (21) 00 899–0
5. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, del Molino del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b<sup>2</sup> for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021;22 (6):765–778. doi:10.1016 / S1470–2045 (21) 00 213–8
6. Gauci M–L, Coutzac C, Houot R, Marabelle A, Lebbé C. SARS-CoV-2 vaccines for cancer patients treated with immunotherapies: Recommendations from the French society for ImmunoTherapy of Cancer (FITC). *Eur J Cancer*. 2021;148:121–123. doi:10.1016 / j. ejca. 2021.02.003
7. Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, Levy-Barda A, Yust-Katz S, Zer A, et al. Evaluation of Seropositivity Following BNT162b<sup>2</sup> Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol*. Published online May 28, 2021. doi:10.1001 / jamaoncol. 2021.2155